

3/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013417737

WPI Acc No: 2000-589676/200056

XRAM Acc No: C00-176280

XRPX Acc No: N00-436410

Repair material for bones consists of porous block object having specific surface mean pore size obtained by mixing chitin and calcium phosphate material granules

Patent Assignee: KYOCERA CORP (KYOC)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2000189510	A	20000711	JP 98368287	A	19981225	200056 B
JP 3559461	B2	20040902	JP 98368287	A	19981225	200458

Priority Applications (No Type Date): JP 98368287 A 19981225

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2000189510	A		5	A61L-027/00	
JP 3559461	B2		8	A61L-027/00	Previous Publ. patent JP 2000189510

Abstract (Basic): JP 2000189510 A

NOVELTY - A bone repair material consists of porous block object obtained by mixing CM chitin and calcium phosphate group material granules. The porous object has surface pore size of 3-150 mum. The difference of mean breadth and mean length of the hole in the center part is 20 mum or less.

USE - For repairing and rebuilding of bones lost due to old age, accidents etc.

ADVANTAGE - Favorable bone recoverability without non-uniformity is attained. The material has fixed strength in every direction. Permeation of body fluids and entry of cell occurs equally from every surface. Dropping off and shape deformations are prevented. The material can easily fit into the deficiency part.

pp; 5 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - INORGANIC CHEMISTRY - Preferred Property: The ratio of initial compressive strength value of the center part and that of the porous block object is 80-100%.

Title Terms: REPAIR; MATERIAL; BONE; CONSIST; POROUS; BLOCK; OBJECT; SPECIFIC; SURFACE; MEAN; PORE; SIZE; OBTAIN; MIX; CHITIN; CALCIUM; PHOSPHATE; MATERIAL; GRANULE

Derwent Class: A96; D22; E33; P32; P34

International Patent Class (Main): A61L-027/00

International Patent Class (Additional): A61F-002/28; C01B-025/32

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A03-A00A; A12-V02; D09-C01D; E31-K05C

Chemical Fragment Codes (M3):

01 A220 A940 B115 B701 B713 B720 B815 B831 C108 C802 C803 C804 C805
C807 M411 M781 M904 M905 M910 Q130 R032 R038 R01757-K R01757-U
RA00D3-K RA00D3-U

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; R03233 D01 D11 D10 D23 D22 D31 D42 D50 D76 D88 F24 F28 F26
F34

F70 H0293 P0599 G3623; S9999 S1309-R; S9999 S1434

002 018; ND01; Q9999 Q6791; Q9999 Q8048 Q7987; B9999 B4126 B4091
B3838

B3747; B9999 B4488 B4466

Derwent Registry Numbers: 1757-U

Specific Compound Numbers: R01757-K; R01757-U; RA00D3-K; RA00D3-U

Key Word Indexing Terms:

01 109324-0-0-0-CL, USE

?

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2000-189510
(P2000-189510A)

(43)公開日 平成12年7月11日(2000.7.11)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	F 4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/28		A 6 1 F 2/28	4 C 0 9 7
C 0 1 B 25/32		C 0 1 B 25/32	W

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平10-368287	(71)出願人	000006633 京セラ株式会社 京都府京都市伏見区竹田鳥羽殿町6番地
(22)出願日	平成10年12月25日(1998.12.25)	(72)発明者	中島 康雄 滋賀県蒲生郡蒲生町川合10番地の1 京セラ株式会社滋賀工場内
		Fターム(参考)	4C081 AB03 AC03 BA16 BB08 BC03 CD091 CF031 DA01 DB03 DC12 EA03 EA12 4C097 AA01 BB01 CC05 DD05 DD07 EE16 FF05 MM03 SC10

(54)【発明の名称】 骨修復材

(57)【要約】

【課題】欠損部への充填時に方向を気にせず欠損部にフィットさせることができるとともに、ムラのない良好な骨修復を行うことができるようにする。

【解決手段】CMキチンとリン酸カルシウム系材料顆粒とを混合した多孔性ブロック体としなり、表面の平均孔径を3～50μmとするとともに、その平均短径と平均長径の差を20μm以下とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 CMキチンとリン酸カルシウム系材料顆粒とを混合した多孔性ブロック体からなり、表面の平均孔径が $3\sim150\mu\text{m}$ であるとともに、中心部における孔の平均短径と平均長径の差が $20\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする骨修復材。

【請求項2】 上記多孔性ブロック体表面の初期圧縮強度値に対する中心部の初期圧縮強度値の比が $80\sim100\%$ であることを特徴とする請求項1記載の骨修復材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、老齢、疾病、事故などによって失われた骨欠損部を再建するために充填される骨修復材に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来より、上記骨修復材として、リン酸カルシウム系材料の顆粒が用いられてきた。この顆粒は骨欠損部に顆粒状態のまま充填されるもので、顆粒周囲に新生骨が早期に増生し、この新生骨が各顆粒を包含して、上記骨欠損部を充填修復することを期待するものであった。

【0003】

【従来技術の課題】しかしながら、上記従来技術には次のような問題があった。すなわち、顆粒状態のまま充填されるのでポケット形状をなす骨欠損部以外には使用が極めて困難である。また、欠損部への固定が困難で、充填、縫合後に湿潤する血液、生体液による流出が起こり易く、この流出により、欠損部が軟組織に充填されてしまったり、流出した顆粒により、二次的な炎症を励起する恐れがある。さらに、骨形成が進行したとしても、顆粒が多量に存在することにより新生骨の占有密度が小さく構造的に脆弱な状態である。また骨修復後のインプラント埋入を考える場合、ハイドロキシアパタイト（以下、HAPと略称する）の存在や骨質の脆弱性の為、ドリル等による後加工は実質上不可能であるという不具合があった。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため本発明は、CMキチンとリン酸カルシウム系材料顆粒とを混合した多孔性ブロック体からなり、表面の平均孔径が $3\sim150\mu\text{m}$ であるとともに、中心部における孔の平均短径と平均長径の差が $20\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする。さらに、このように構成される多孔性ブロック体は表面と中心部の平均孔径の差が $20\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。

【0005】また、上記多孔性ブロック体は、一方向プレスによって $1/2$ の体積に圧縮した時の初期圧縮強度が $0.2\sim8.0\text{MPa}$ であることが好ましい。さらに、表面と中心部の上記初期強度の差が 20% 以内であること、すなわち表面の初期圧縮強度値に対する中心部

の初期圧縮強度値の比が $80\sim100\%$ であることが好ましい。

【0006】このような本発明の骨修復材は以下のような手順で作製することができる。

【0007】まず、CMキチン水溶液を調整しこれを凍結し粉碎して得た顆粒と、別途分級しておいたHAP顆粒とを混合して金型に充填し、プレス成形する。その後、一定の成形圧で保持し、CMキチン凍結体顆粒同士を溶着させる。さらに、凍結乾燥し、真空中で熱処理を行う。このようにして得た成形体に対し、低い濃度のCMキチン水溶液で表面をコーティングする。そして、再度の凍結乾燥と真空中での熱処理を行う。

【0008】以上のような方法で本発明の骨修復材を作製することができ、本発明では、特に低い濃度のCMキチン水溶液で表面にコーティングした後、再度の凍結乾燥と真空中での熱処理を行うことを特徴とする。

【0009】

【作用】上記本発明の骨修復材は、成形体中のCMキチン繊維に配向が見られない為、どの方向でも一定の強度、を有する。そして配向がないので、欠損部への充填時に方向を気にせず欠損部にフィットさせても構わない。

【0010】また、ほぼ様な孔サイズによる多孔体なので、体液の浸潤、細胞の進入がどの面からも均等に起こる。

【0011】また、HAP顆粒が均一に分散しているため、CMキチンの繊維を足場にして成長してきた骨芽細胞により欠損部のあらゆる部位からHAPを核として骨形成を促進する。さらに、CMキチンの繊維に配向がないので、成形体をはさみやメスで容易に加工できる。

【0012】また、本発明の骨修復材によれば、付加的行うコーティング処理により、メス等によるトリミングを行っても型くずれやHAPの脱落が生じにくい。

【0013】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施形態を詳しく説明する。

【0014】本発明の骨修復材は、CMキチンとリン酸カルシウム系材料顆粒とを混合した多孔性ブロック体からなり、表面の平均孔径が $3\sim150\mu\text{m}$ であるとともに、中心部位における孔の平均短径と平均長径の差が $20\mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする。さらに、このように構成される多孔性ブロック体は表面と中心部の平均孔径の差が $20\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。

【0015】また、上記多孔性ブロック体は、一方向プレスによって $1/2$ の体積に圧縮した時の初期強度が $0.2\sim8.0\text{MPa}$ であることが好ましい。さらに、表面と中心部の上記初期強度の差が 20% 以内であることが好ましい。

【0016】このような本発明の骨修復材の製造方法を説明するに、まず、 $3\sim20\text{wt}\%$ の濃度でCMキチン水

溶液を調整しこれを -40°C 以下で凍結する。また別途、HAP顆粒を $50\sim300\mu\text{m}$ に分級しておく。これら凍結したものを粉碎して得た顆粒と分級したHAP顆粒を $1/1\sim1/20=\text{HAP重量}/\text{CMキチン重量}$ で混合し、混合物を金型に充填し、プレス成形する。その後、一定の成形圧で60分以内保持し、CMキチン凍結体顆粒同士を溶着させる。さらに、 $-100\sim-20^{\circ}\text{C}$ で凍結乾燥し、真空中で例えば $120\sim160^{\circ}\text{C}\times24\text{h}$ の熱処理を行う。

【0017】このようにして得た成形体に対し、 $1\sim5\text{wt}\%$ の低い濃度のCMキチン水溶液で表面をコーティングする。そして、再度 $-100\sim-20^{\circ}\text{C}$ で凍結乾燥し、最後に、真空中で $120\sim160^{\circ}\text{C}\times24\text{h}$ の熱処理を行う。

【0018】なお、上記製造方法において各条件を上記の範囲内とするのが好ましい理由は以下のとおりである。

【0019】最初に調整するCMキチンの濃度が $3\text{wt}\%$ 未満の場合、成形体の強度が著しく小さくなり取り扱い困難となり、他方 $20\text{wt}\%$ を越えると水溶液になり難くなってしまふ。

【0020】HAP顆粒の分級範囲の下限が $50\mu\text{m}$ 未満の場合、マクロファージ等の細胞に吞食さやすく、他方、 $300\mu\text{m}$ を越えるとHAPの分布が不均一となる傾向がある。

【0021】前記HAP重量/CMキチン重量が $1/1$ 未満の場合、HAP顆粒の密度が大きくなり過ぎ、骨新生のためのスペースが不十分となり、他方、 $1/20$ より大きくなるとHAP顆粒が少なすぎて、HAPの石灰化の核としての効果が得られない。

【0022】金型のプレス成形圧が $0.1\text{kgf}/\text{mm}^2$ 未満の場合、成形体の強度が著しく小さくなり取り扱い困難となり、他方 $8.0\text{kgf}/\text{mm}^2$ より大きい場合、成形時の圧力伝達が悪く、クラックやHAPの破折が起こり易くなる恐れがある。

【0023】成形体の凍結温度が -20°C より高い場合、CMキチンの繊維に配向が発生する恐れがあり、他方 -100°C より低い場合、熱膨張差によるクラック発生の恐れがある。

【0024】コーティング用のCMキチンの濃度が $1\text{wt}\%$ 未満の場合、コーティングの効果が現れ難く、他方 $5\text{wt}\%$ より高くても内部までの含浸が少なくなるのでコーティングの効果が現れ難い傾向となる。

【0025】真空熱処理温度が 120°C 未満の場合、骨が再生される前の早期に分解吸収されるため、軟組織の介入等により良好な骨修復が得られない恐れがある。

【0026】他方、 160°C より高温の場合、溶解が遅延され、分解吸収が遅すぎるので、骨再生の妨げとなる恐れがある。

【0027】また、成形体の孔径に関して上記のように

限定した理由は以下の通りである。

【0028】すなわち、表面の平均孔径が $3\mu\text{m}$ 未満の場合、内部への細胞の進入が遅れ、骨再生の妨げとなり、他方、 $150\mu\text{m}$ を越える場合、強度的に脆く、欠損部への挿入時に崩壊する可能性が高くなる恐れがある。

【0029】次に、中心部位の孔の平均短径と平均長径の差が $20\mu\text{m}$ より大きい場合、成形体の異方性が強すぎるため、メスでのトリミング時等に切断方向より型くずれを引き起こしてしまう恐れがある。

【0030】そして、表面と中心部の平均孔径の差が $20\mu\text{m}$ より大きい場合、細胞の進入が不均一となり、骨修復が不完全になる部分が発生してしまう恐れがある。

【0031】次に、成形体の孔径の測定方法について説明する。

【0032】まず、成形体内の任意平面をSEMにて撮影し、そのSEM写真を市販のパーソナルコンピューターを用い、画像修正、回折を行うソフトにより、平均孔径を自動的に求める。また、中心部の孔の平均長径と平均短径についても同様に求める。

【0033】また、成形体の特性として孔の方向性の偏り（異方性）を次のような方法で測定することができる。

【0034】まず成形体のXYZ3軸平面について上記の如くSEM写真を撮影する。3軸それぞれの線と重なる単位長さあたりの孔の数 N_c を算出し、平均セル直径 $1.5/N_c$ を求める。この平均セル直径につき、Y軸、Z軸に対するX軸の平均直径の比を求め、この比が1に近づくほど前記異方性が小さく、1から離れるほど異方性が大きいと判断することができる。因みに、上記比が1.2の場合、2つの軸方向での剛性（ヤング率）の比が2以上になる。

【0035】

【実施例】以下、本発明の実施例を比較例とともに具体的に説明する。まず、各実施例品と比較例品を以下の方法で作製した。

【0036】作製方法

（実施例品1） $5\text{wt}\%$ CMキチン水溶液を調整し、液体窒素中に滴下し、液体窒素中の凍結顆粒体を冷却下で粉碎して細粉にする。

【0037】この細粉にHAP（粒径 $63\sim150\mu\text{m}$ ）を $1/5$ の重量比で混合し、混合物を金型に充填し、プレスする。

【0038】その後、 $4\text{kg}/\text{mm}^2$ の成形圧で保持して成形し、 -78°C で凍結後、凍結乾燥し、 $160^{\circ}\text{C}\times24\text{hr}$ の熱処理を施す。

【0039】得られた成形体を減圧下で $3\text{wt}\%$ CMキチン水溶液で含浸コーティングを行い、再度 -78°C で凍結後、凍結乾燥し、 $140^{\circ}\text{C}\times24\text{hr}$ の熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0040】（実施例品2）10wt%CMキチン水溶液を調整し、液体窒素中に滴下し、液体窒素中の凍結顆粒体を冷却下で粉碎して細粉にする。

【0041】この細粉にHAP（粒径63～150 μm ）を1/5の重量比で混合し、混合物を金型に充填し、プレスする。

【0042】その後、4kg/mm²の成形圧で保持して成形し、-78℃で凍結後、凍結乾燥し、160℃×24hrの熱処理を施す。

【0043】得られた成形体を減圧下で1wt%CMキチン水溶液で含浸コーティングを行い、再度-78℃で凍結後、凍結乾燥し、140℃×24hrの熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0044】（実施例品3）3wt%CMキチン水溶液を調整し、液体窒素中に滴下し、液体窒素中の凍結顆粒体を冷却下で粉碎して細粉にする。

【0045】この細粉にHAP（粒径63～150 μm ）を1/5の重量比で混合し、混合物を金型に充填し、プレスする。

【0046】その後、4kg/mm²の成形圧で保持して成形し、-40℃で凍結後、凍結乾燥し、160℃×24hrの熱処理を施す。

【0047】得られた成形体を減圧下で1wt%CMキチン水溶液で含浸コーティングを行い、再度-40℃で凍結後、凍結乾燥し、140℃×24hrの熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0048】（比較例品1）10wt%CMキチン水溶液を調整し、液体窒素中に滴下し、液体窒素中の凍結顆粒体を冷却下で粉碎して細粉にする。

【0049】この細粉にHAP（粒径63～150 μm ）を1/5の重量比で混合し、混合物を金型に充填し、プレスする。

【0050】その後、4kg/mm²の成形圧で保持して成形し、-78℃で凍結後、凍結乾燥し、160℃×24hrの熱処理を施す。

【0051】得られた成形体を減圧下で5wt%CMキチン水溶液で含浸コーティングを行い、再度-78℃で凍結後、凍結乾燥し、140℃×24hrの熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0052】（比較例品2）1wt%CMキチン水溶液を調整し、液体窒素中に滴下し、液体窒素中の凍結顆粒体を冷却下で粉碎して細粉にする。

【0053】この細粉にHAP（粒径63～150 μm ）を1/5の重量比で混合し、混合物を金型に充填し、プレスする。

【0054】その後、4kg/mm²の成形圧で保持して成形し、-20℃で凍結後、凍結乾燥し、160℃×24hrの熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0055】（比較例品3）1wt%CMキチン水溶液を調整し、液体窒素中に滴下し、液体窒素中の凍結顆粒体

を冷却下で粉碎して細粉にする。

【0056】この細粉にHAP（粒径63～150 μm ）を1/5の重量比で混合し、混合物を金型に充填し、プレスする。

【0057】その後、4kg/mm²の成形圧で保持して成形し、-78℃で凍結後、凍結乾燥し、160℃×24hrの熱処理を施す。

【0058】得られた成形体を減圧下で3wt%CMキチン水溶液で含浸コーティングを行い、再度-78℃で凍結後、凍結乾燥し、140℃×24hrの熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0059】（比較例品4）5wt%CMキチン水溶液を調整し、その溶液にHAP（粒径63～150 μm ）を1/5の重量比で混合し、混合物を金型に充填した状態で液体窒素中に入れて瞬間凍結した。そして、凍結乾燥し、160℃×24hrの熱処理を施し多孔性ブロック体を得た。

【0060】特性評価

これら実施例品と比較例品について表面と中心部の各平均孔径、および中心部の孔の平均長径と平均短径の差、前記構造異方性、前記成形体の圧縮強度（X軸、Y軸、Z軸）、中心部分のみの圧縮強度（X軸、Y軸、Z軸の平均）を計測した。また、メスによるトリミングの際の操作性についても評価した。

【0061】次に、実施例品と比較例品の成形体をテナガザル脛骨の欠損部に埋入した。4週間後に埋入部の標本作製し、生物学的評価を行った。

【0062】これらの特性評価結果を表1に示す。

【0063】

【表1】

	表面の平均孔径 μm	中心部の平均孔径 μm	平均短径と平均孔径の差 μm	構造異方性	成形体の圧縮強度MPa				操作性	生物学的評価 骨欠損部への埋入
					X軸	Y軸	Z軸	内部平均		
実施例1	22.3	25.6	2	1.1 under	1.25	1.23	1.27	1.21	良好	良好
実施例2	5	5.8	1	1.1 under	7.82	7.95	7.95	7.55	良好	良好
実施例3	150	170	20	1.1 under	0.20	0.20	0.20	0.16	良好	良好
比較例1	2	10	4	1.5	14.2	15.0	18.5	9.3	良好	骨形成阻害・成形体の残存多し
比較例2	200	200	20	1.1 under	0.13	0.12	0.12	0.11	不良*	
比較例3	100	120	50	1.5	0.22	0.23	0.71	0.45	不良**	
比較例4	4.5	170	80以上	3.6 over	1.15	1.21	1.53	0.82	不良**	HAP集積有り

* : 強度が弱く、容易に型くずれが起こる。
 ** : 強度的に劣る。メスによるトリミングが困難。
 *** : 強度的には良好だが、メスによるトリミングが困難。

【0064】表1から明らかなように、実施例品はいずれも表面の平均孔径が5～150 μm の範囲にあり、中心部の孔の平均長径と平均短径の差が20 μm 未満、且つ構造異方性が1.1未満であるとともに、成形体の全体としての圧縮強度（1/2体積に圧縮した時の初期圧縮強度）の各X軸、Y軸、Z軸の差が20%以下であっ

た。さらに、多孔性ブロック体表面の初期圧縮強度値に対する中心部の初期圧縮強度値の比が80～100%であった。そして、これら実施例品はトリミングの操作性が良好で、また、生物学的評価では、成形体が吸収されるのとHAPの周りに骨形成が起こるのが同期的に進み、新生骨形成の足場として有効に機能していることが確認された。

【0065】これに対して、比較例1は表面の平均孔径が2 μm と小さく、前記構造異方性が1.5と大きく、成形体の圧縮強度（1/2体積に圧縮した時の初期圧縮強度）の各X軸、Y軸、Z軸の差が20%より大きく、さらに多孔性ブロック体表面の初期圧縮強度値に対する中心部の初期圧縮強度値の比が80～100%の範囲外であった。そして、トリミングの操作性は良かったが、生体内吸収性が悪く、骨形成が不十分となってしまった。

【0066】比較例2は、表面の平均孔径が150 μm より大きく、トリミングの際に型くずれが起こりやすかった。比較例3は、表面と中心部の各平均孔径の差が50 μm もあって且つ、前記構造異方性が1.5と大きく、成形体の圧縮強度の各X軸、Y軸、Z軸の差が20%より大きかった。また、多孔性ブロック体表面の初期圧縮強度値に対する中心部の初期圧縮強度値の比が80～100%の範囲外であった。さらに、強度が小さくメスによるトリミングが困難であった。

【0067】比較例4は、表面と中心部の各平均孔径の差が80 μm 以上もあって且つ、前記構造異方性が3.6よりも大きく、成形体の圧縮強度の各X軸、Y軸、Z軸の差が20%より大きかった。また、多孔性ブロック体表面の初期圧縮強度値に対する中心部の初期圧縮強度値の比が80～100%の範囲外であった。そして、強度は良好であったが、メスによるトリミングが困難であり、また、生物学的評価においても、HAPの集積という不具合があった。

【0068】

【発明の効果】叙上のように本発明によれば、上記本発明の骨修復材は、成形体中のCMキチン繊維に配向が見られず、HAP顆粒が均一に分散し、また、孔の方向性もほぼ一様であり、どの方向でも一定の強度を有する。また、体液の浸潤、細胞の進入がどの面からも均等に起こる。したがって、欠損部への充填時に方向を気にせず欠損部にフィットさせることができるとともに、理想的な骨増生により良好な骨修復が可能となった。

【0069】なお、本発明によれば、付加的に行うコーティング処理により、メス等によるトリミングを行っても型くずれやHAPの脱落が生じにくい。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.